

Die Wirkung von Linolensäure
und Eicosapentaensäure auf die renale
Prostaglandinbiosynthese beim Menschen

Max Schmederer

Duss
München
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner

Die Wirkung von Linolensäure und Eicosapentaensäure auf
die renale Prostaglandinbiosynthese beim Menschen.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Max Schmederer
aus
Weilheim
1986

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. G. Wolfram

Mitberichterstatter : Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung : 25. März 1986

Inhalt

Seite

1 - 3	Biochemie und Wirkung der Prostaglandine
4 - 11	Methodik
12 - 15	Ergebnisse
16 - 18	Diskussion
19	Zusammenfassung
20 - 33	Tabellen
34 - 43	Abbildungen
44 - 51	Literatur

Verwendete Abkürzungen:

AK	Antikörper
C _x	Kohlenstoffatom Nr. x
Δ^x	Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatom x und dem nachfolgenden Kohlenstoffatom
EFA	Essential Fatty Acid
EPA	Eicosapentaensäure
J	Joule
PG	Prostaglandin
RIA	Radioimmunoassay
TX	Thromboxan

Biochemie und Wirkung der Prostaglandine.

Prostaglandine sind Stoffwechselprodukte mehrfach ungesättigter Fettsäuren, die enzymatisch gebildet werden. Sie können nicht im Organismus gespeichert werden, sondern der Körper ist bei Bedarf auf die Neuproduktion angewiesen. In jeder kernhaltigen Körperzelle können Prostaglandine entstehen [3]. Bei mechanischer, chemischer oder hormoneller Stimulation der Zellmembran kommt es zur Freisetzung von Arachidonsäure und durch einen Prostaglandin - Synthetase - Enzymkomplex zur Cyclisierung und Prostaglandinsynthese [44]. Linolsäure (18 : 2, n - 6) ist die Ausgangssubstanz für Dihomo- γ -Linolensäure (20 : 3, n - 6) und Arachidonsäure (20 : 4, n - 6), den Vorstufen der biologisch bedeutsamen Prostaglandine mit einer bzw. zwei Doppelbindungen in den Seitenketten (Abb. 1). Ausgangssubstanz für die Prostaglandine mit drei Doppelbindungen in den Seitenketten ist die Eicosapentaensäure (20 : 5, n - 3), die aus α -Linolensäure (18 : 3, n - 3) über Dihomo- α -Linolensäure (20 : 3, n - 3) und Eicosatetraensäure (20 : 4, n - 3) gebildet wird (Abb. 1). Die Vorstufen der Prostaglandine, Dihomo- γ -Linolensäure, Arachidonsäure und Eicosapentaensäure werden in den Plasmalipiden transportiert und vor allem in den Membranphosphatiden in β -Position gespeichert. Zur Abspaltung wird die Esterverbindung durch das Enzym Phospholipase A hydrolysiert [27].

Ein membrangebundener Enzymkomplex, bestehend aus Cyclooxygenase und Hydroperoxidase katalysiert die Bildung von Prostaglandin H_2 . Die einzelnen Schritte bei der Umwandlung der Arachidonsäure zum Prostaglandin H_2 sind Isomerisation der Δ^{11} - Doppelbindung in Δ^{12} - Stellung, Anlagerung eines Sauerstoffmoleküls an C_{11} , Ringschluß zum Cyclopentanring, Bildung einer Wasserstoffperoxidgruppe am C_{15} , Umwandlung von Prostaglandin G_2 in Prostaglandin H_2 unter Abgabe eines freien Radikals [8].

Prostaglandin H_2 ist die Ausgangssubstanz für mehrere biologisch aktive Prostaglandine und Lipide: Prostaglandin E_2 , Prostaglandin $F_{2\alpha}$, Prostaglandin D_2 , Thromboxan A_2 , Prostaglandin I_2 [21, 40, 43, 45]. Die Bildung dieser Verbindungen erfolgt durch unter-

schiedliche Enzyme: Prostaglandin E_2 durch die PG E_2 - Isomerase, Prostaglandin D_2 durch die PG D_2 - Isomerase, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ durch die 9-Ketoreduktase aus Prostaglandin E_2 oder eine Reduktase aus Prostaglandin H_2 , TX A_2 durch die Thromboxansynthetase und Prostaglandin I_2 durch die Prostacyclinsynthetase [26, 38] (Abb. 2). Die durch Hydrolyse aus Prostaglandin I_2 und TX A_2 entstandenen 6-Keto-PG $F_{1\alpha}$ und TX B_2 sind biologisch kaum wirksam [37, 45].

Aus Arachidonsäure werden Prostaglandine mit zwei Doppelbindungen (Δ^5, Δ^{13}) gebildet, aus Dihomo- γ -Linolensäure Prostaglandine mit einer Doppelbindung (Δ^{13}). Die Prostacyclinbildung ist aus Dihomo- γ -Linolensäure wegen der fehlenden Δ^5 -Doppelbindung nicht möglich, die Thromboxanbildung unerheblich [13]. Die Prostaglandine mit drei Doppelbindungen ($\Delta^{15}, \Delta^{13}, \Delta^{17}$), sowie Prostaglandin I_3 und TX A_3 werden aus Eicosapentaensäure gebildet [30, 31, 39] (Abb. 3).

Die Biosynthese von Arachidonsäure und Dihomo- γ -Linolensäure einerseits, wie die Bildung von Eicosapentaensäure aus α -Linolensäure andererseits erfolgt über das gleiche Enzymsystem [3].

In vitro ist für die Art und Menge der gebildeten Prostaglandine die Verfügbarkeit der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Phospholipiden maßgebend. Ebenso erfolgt die Bildung der Prostaglandine mit drei Doppelbindungen aus Eicosapentaensäure und die Bildung der Prostaglandine mit zwei Doppelbindungen durch den gleichen Enzymkomplex, nämlich die Prostaglandinsynthetase [3].

Der Abbau der Prostaglandine geschieht hauptsächlich in der Lunge, Niere, Plazenta, Darm und Leber [5, 6, 16, 23, 51]. Die ersten Schritte im Katabolismus der Prostaglandine werden von zwei Zytoplasmaenzymen katalysiert: die 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase und die 15-Keto-Prostaglandin- Δ^{13} -Reduktase [7, 23] (Abb. 4). Lediglich bei den Trien-Prostaglandinen steht zu Beginn des Abbaus die β -Oxidation anstatt der Dehydrogenierung an C_{15} [10]. Die weiteren Schritte im Prostaglandin-Abbau sind die ω -Oxidation, β -Oxidation und die Reduktion der Keto-gruppe am 15. Kohlenstoffatom, wobei die Ringstruktur des Mo-

leküls erhalten bleibt [8, 24, 47]. Die verschiedenen Metaboliten, die beim Abbau entstehen, werden vor allem über die Nieren ausgeschieden [15, 46]. Die Ausscheidungsrate der Hauptmetaboliten im Urin - der wichtigste ist die 7 α -Hydroxy-5, 11-Diketotetranor-1, 16-Disäure als Metabolit von Prostaglandin E [22] - liegt in einer Größenordnung von 1-30 $\mu\text{g/d}$ [46]. Tetranorprostandisäure, der bedeutendste gemeinsame Urinmetabolit, wurde in einer Menge von 100-300 μg im 24-Std.-Urin bestimmt [3].

Neben den Metaboliten können auch nicht-katabolisierte Prostaglandine im Urin gefunden werden. Diese werden in der Niere gebildet, wobei die Prostaglandin-Ausscheidung möglicherweise der renalen Prostaglandin-Synthese entspricht [14, 49].

Prostaglandine wirken in so geringen Konzentrationen, daß man sie als Gewebshormone bezeichnet hat. Schon 1 ng/ml führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur und hemmt die durch Katecholamine stimulierte Lipolyse im Fettgewebe [25]. In der Niere hemmt Prostaglandin E_2 die Wirkung von Vasopressin, Angiotensin II und Noradrenalin am distalen Tubulus und stimuliert die NaCl-Ausscheidung. Es wirkt dilatierend auf die arteriellen Nierengefäße. Antagonistisch dazu verhält sich Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. Es verstärkt die Wirkung von Angiotensin II und Noradrenalin auf die glatten Muskelzellen und führt zur Vasokonstriktion im venösen Bereich.

Unspezifische Stimuli wie Zellschädigung führen zu einer vermehrten Prostaglandinsynthese, die eine vermehrte Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren bewirkt. Acetylsalicylsäure wirkt bekanntlich über die Hemmung der Prostaglandinsynthese analgetisch. Beim Neugeborenen kann der Verschluß der Ductus Botalli durch Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese verhindert werden [41].

Methodik

1. Zusammensetzung der Formeldiäten

Für die Zubereitung von 9211 J wurden 87 g Hyperprotidine mit einem Proteinanteil von 80 g, 312 g Maltodextrin, das 295 g Kohlenhydrate enthielt und 71 g Fett verwendet. Pro 9211 J Formeldiät wurden 500 ml Wasser, 5 g Natriumchlorid, 3 g Kaliumchlorid und 0,6 g Cholesterin zugegeben (Tab. 1).

Der Fettanteil bestand aus Leinöl, Olivenöl, Distelöl oder Lebertran. Während die Fettmenge bei allen Formeldiäten gleich blieb, wurde die Zusammensetzung des Fettanteils bei den einzelnen Formeldiäten geändert. Die Formeldiät 4/12 enthielt Leinöl und Olivenöl, die Formeldiät 4/16 nur Leinöl und die Formeldiät 4/EPA Olivenöl, Distelöl und Lebertran (Tab. 2).

Der Anteil der Linolsäure von 10 g war bei allen Formeldiäten pro 9211 J gleich. Der Anteil an Linolensäure betrug bei Formeldiät 4/12 20 g, bei Formeldiät 4/16 30 g, während Formeldiät 4/EPA statt Linolensäure 1,7 g Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure enthielt (Tab. 2).

2. Zuteilung der Versuchspersonen zu den Formeldiäten

Die Versuchspersonen erhielten jede Formeldiät 2 Wochen lang. Dabei war die Reihenfolge, in der jeweils zwei Versuchspersonen die Formeldiäten einnahmen, unterschiedlich (Tab. 3).

3. Versuchspersonen

An dem Versuch nahmen sechs Frauen und ein Mann, alle im Alter zwischen 21 und 31 Jahren teil (Tab. 4). Die Versuchspersonen waren Studenten der Medizinischen Fakultät der Universität München, die den Ernährungsversuch als experimentellen Teil ihrer Doktorarbeit durchführten. Alle Versuchspersonen waren normalgewichtig und entsprechend den anamnestischen und klinischen Befunden gesund.

Während des Versuchsablaufs gingen alle Teilnehmer ihrer gewohnten Tätigkeit nach, vermieden jedoch extreme körperliche Bela-

stungen.

4. Versuchsablauf

Der Ernährungsversuch mit den Formeldiäten wurde von Mitte Februar bis Ende März 1982 über einen Zeitraum von 6 Wochen durchgeführt.

Während der Versuchsdauer fanden sich die Versuchspersonen jeden Tag zwischen 8 und 9 Uhr in der Stoffwechselabteilung der Poliklinik ein. Dort wurde ihr Gewicht, der Blutdruck und die Herzfrequenz festgestellt und die Menge des 24-Stunden-Urins gemessen. Der nicht verbrauchte Anteil der Formeldiät wurde zurückgewogen und die Flüssigkeitszufuhr des vergangenen Tages notiert. Außerdem wurde den Versuchspersonen die zubereitete Menge Formeldiät für den jeweiligen Tag ausgehändigt. Am Freitag wurden die Formeldiäten und die Sammelgefäße für den Urin von den Versuchspersonen für das Wochenende mit nach Hause genommen.

Jede Versuchsperson führte ein Tagesprotokoll, in das sie selbst die Körpertemperatur vor dem Aufstehen, die rektal oder vaginal über 5 Minuten gemessen wurde, die Flüssigkeitszufuhr, Periodenblutung, Anzahl, Farbe und Konsistenz des Stuhlgangs, Appetit, körperliches Befinden, Aktivität und beobachtete Nebenwirkungen festhielt.

Vor Versuchsbeginn führten die Versuchspersonen während einer dreitägigen Kontrollperiode unter freier Kost ein Ernährungsprotokoll und sammelten ihren 24-Stunden-Urin.

Am Morgen des ersten Versuchstages wurde bei den nüchternen Versuchspersonen Blut für die zweite Bestimmung der Kontrollwerte entnommen; außerdem wurden die Messungen für alle anderen Parameter durchgeführt, die im Rahmen des Ernährungsversuchs untersucht wurden.

Jeweils nach 2 Wochen wurde vor dem Wechsel auf eine Formeldiät mit anderer Zusammensetzung die körperliche Untersuchung vom ersten Versuchstag wiederholt.

Der Ernährungsversuch wurde mit einer dreitägigen Nachuntersuchung abgeschlossen, in der nochmals analog der Voruntersuchung, die Meßparameter unter freier Kost bestimmt wurden.

5. Extraktion der Prostaglandine und Bestimmung der Ausbeute der Extraktion.

Lösung 1: Ethylacetat p. a.

(Art. 9623, E. Merk, Darmstadt)

Lösung 2: Natriumchlorid-Lösung 0,9 %

(Best.-Nr. F 7124, Travenol GmbH, 8 München)

Lösung 3: Ethylacetat

3 Vol.-Teile

Isopropanol 70 %.

3 Vol.-Teile

(Art. 9634, E. Merk, Darmstadt)

0,1 N Salzsäure

1 Vol.-Teil

5.1. Vorbereitung der Urinproben.

Die bei -20°C gelagerten Urinproben wurden aufgetaut, kurz geschüttelt und von jedem Urin etwa 10 ml in ein Plastikröhrchen gefüllt. Die Röhrchen wurden 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, um die anorganischen Urinbestandteile zur Sedimentation zu bringen.

5.2. Bestimmung der Ausbeute.

Die Ausbeute wurde durch die Zugabe von 100 μl 5,6,8,11,12,14, 15 (n) - ^3H - PGE_2 , Code TRK 431, Batch 32, entsprechend 1000 cpm, beziehungsweise 100 μl 5,6,8,9,11,12,14,15 (n) - ^3H - $\text{PGF}_{2\alpha}$, Code TRK 464, Batch 30, entsprechend 1500 cpm gemessen. Die radioaktiven Substanzen wurden von der Fa. Amersham-Buchler GmbH & Co. KG, D 3300 Braunschweig bezogen.

Jeder Urinprobe wurde nach dem Zentrifugieren das entsprechende, radioaktiv markierte Prostaglandin zugegeben und am Ende der Extraktion wurde in einem Aliquot von 50 μl die Radioaktivität in einem Flüssigkeitsszintillationszähler Tricarb der Fa. Packard, Downers Grove, Illinois gemessen. Durch Korrektur, entsprechend dem Volumen, wurde die Wiedergewinnungsrate errechnet (Tab. 5,6) nach der die im RIA gemessenen Werte korrigiert werden mußten.

5.3. Extraktion.

Die Extraktion der Prostaglandine wurde mit Lösung 3 durchgeführt. Ethylacetat extrahierte die Prostaglandine A und B,

Isopropanol die Prostaglandine E und F. Mit Zugabe der 0,1 N HCL-Lösung wurden die Prostaglandine in ihre nicht-ionisierte Form übergeführt. Mit einer Vollpipette wurden jeder Probe 10 ml der Lösung 3 zupipettiert und 6-7 Minuten auf einem Vortex-Mischer geschüttelt.

Anschließend wurden jeder Probe 10 ml der Lösung 2 und 6 ml der Lösung 1 zugegeben und nochmals 1/2 Minute gemischt.

Die Trennung der organischen Phase von der wässrigen erfolgte binnen 5 Minuten. War die Trennung unvollständig, wurden die Proben nochmals kurz aufgeschüttelt und zentrifugiert. Die organische Phase wurde mit einer Pasteur-Pipette abgehoben und in ein Szintillationsgefäß aus Plastik eingebracht. Die wässrige Phase wurde verworfen.

Die Proben wurden im Wasserbad bei 40°C unter leichtem N₂-Strom zur Trockne gebracht. Das Produkt wurde in 300 µl Gelphos gelöst, 50 µl hiervon wurden zur Bestimmung der Ausbeute eingesetzt.

6. Radioimmunassay zur Bestimmung der Prostaglandine im Urin.

Die aus den Urinproben extrahierten Prostaglandine wurden radioimmunologisch mit einem Antikörper der Firma Pasteur Institute, Marne, Frankreich gemessen.

Um die Bindung am Antikörper konkurrierte eine definierte Menge ³H-PGE₂ (oder F_{2α}) mit der in der Probe vorhandenen Prostaglandinmenge. Die überschüssigen Prostaglandine wurden an Tierkohle gebunden und abzentrifugiert. Der ³H-PG-Antikörperkomplex war abhängig von der Prostaglandinmenge in der Probe. Aus einer Verdünnungsreihe der entsprechenden Prostaglandine mit demselben Antikörper wurde eine Standardkurve erstellt. Aus ihr ließ sich über den im RIA erhaltenen Bindungsanteil die im Urin erhaltene Prostaglandinmenge ablesen. Aus diesem Wert und an der Urinausscheidung pro Tag wurde, nach Korrektur entsprechend der Wiederfindungsrate und der eingesetzten Urinmenge, die Prostaglandinausscheidung pro Tag errechnet.

6.1. Vorbereitung der Reagenzien

6.1.1. PBS-Isogel

In 500 ml Aqua dest. wurde die Menge Phosphosalin - Puffer gelöst, daß man eine Lösung mit dem ph-Wert von 7,4 erhielt.

6.1.2. Gelphos

Auf einer Präzisionswaage wurden 100 mg Gelatine abgewogen, 100 ml PBS-Isogel zugegeben und auf einem Magnetrührer bei 40°C etwa 30 Minuten gemischt.

6.1.3. Tierkohle

In 100 ml PBS-Isogel wurden 250 mg Norit A, 30890, Serva Heidelberg, und 25 mg Dextran T 70, Lot-No. 8027, Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala eingewogen und 20 Minuten auf einem Magnetrührer gemischt. Vor Gebrauch wurde die Lösung 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt.

6.1.4. Antikörper

Die Antikörper für PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ der Firma Pasteur Institute, Marne, Frankreich, waren gefriergetrocknet. Zur Verwendung wurde der PGE_2 -Antikörper in 11 ml Gelphos aufgenommen und geschüttelt. Der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Antikörper wurde in 8,5 ml Gelphos aufgenommen.

Um festzustellen, ob die Antikörper in der richtigen Verdünnung vorlagen, wurde für jeden Antikörper eine Bindungskurve erstellt. Dazu wurden für jeden Antikörper fünf Plastikröhrchen mit 1 - 5 nummeriert. In Röhrchen 3 wurde eine bestimmte Menge des in Gelphos aufgenommenen Antikörper pipettiert. Die Hälfte davon wurde in Röhrchen 4 gegeben und mit der gleichen Menge Gelphos verdünnt. Der halben Menge aus Röhrchen 4 wurde in Röhrchen 5 wieder die gleiche Menge Gelphos zugegeben. In Röhrchen 1 und 2 wurde statt der Antikörperlösung die entsprechende Menge Gelphos pipettiert.

In alle 5 Röhrchen wurde das betreffende ^3H -Prostaglandin gegeben, in Röhrchen 2-5 zusätzlich Tierkohle, das die freien Prostaglandine, die mit dem Antikörper keinen Komplex gebildet hat-

ten, binden sollte.

Der Inhalt von Röhrchen 1 und der durch Zentrifugieren entstandene Überstand der Röhrchen 2-5 wurden in Szintillationsgefäße gefüllt, 10 ml Szintigel zugegeben und im Flüssigkeitsszintillationszähler die Zählrate jeder Probe für 5 Minuten bestimmt.

Auswertung:

Mit Röhrchen 1, das nur ^3HPG enthielt, wurde die totale Aktivität, aus Röhrchen 2, mit ^3HPG und Tierkohle der "blank", d. h. der Anteil der freien Prostaglandine, der an Tierkohle gebunden wurde, bestimmt. Die Antikörper-Konzentration in Röhrchen 4 war die Hälfte, in Röhrchen 5 ein Viertel der Ausgangskonzentration in Röhrchen 3.

Mit dem Ansatz:

$$\frac{[(\text{Leerwert 1} - \text{blank}) + (\text{Leerwert 2} - \text{blank})] : 2}{(\text{totale Aktivität} - \text{blank})} \times 100 = b$$

wurde die anteilmäßige Bindung der Prostaglandine an den Antikörper bei den verschiedenen Konzentrationen bestimmt und für jede Antikörperkonzentration in ein Koordinatensystem eingetragen.

Für das Prostaglandin E_2 sollte die Bindung der Antikörper 40 - 45 %, für das Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ 25 - 35 % betragen. Auf der Abszisse wurde die notwendige Verdünnung für die Antikörper abgelesen, auf der Ordinate war die Bindung in Prozent aufgetragen.

6.1.5. Tritiummarkiertes Prostaglandin

Die Originallösungen wurden soweit verdünnt, daß die Gebrauchslösungen $5\text{nCi}/100\ \mu\text{l}$, entsprechend 4000 cpm enthielten.

Dazu wurden den Originallösungen, die $50\text{uCi}/500\ \mu\text{l}$ $^3\text{H PGE}_2$, bzw. $50\text{uCi}/250\ \mu\text{l}$ $^3\text{H PGF}_{2\alpha}$ enthielten, jeweils $10\ \mu\text{l}$ entnommen und mit Äthanol 70 % verdünnt, $^3\text{H PGE}_2$ mit 1 ml, $^3\text{H PGF}_{2\alpha}$ mit 2 ml.

Aus diesem Ansatz wurde die Bedarfsmenge entnommen und mit 20 Teilen Gelphos verdünnt.

6.1.6. Standard - Verdünnungsreihe

Zur Erstellung einer Standardkurve, aus der die extrahierte Prostaglandinmenge abgelesen werden konnte, wurde eine definierte Menge an Prostaglandin eingesetzt.

Die Originallösungen mit 5 mg/4 ml Äthanol 70 % für PGE_2 und 5 mg/2 ml Äthanol für $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurden mit Gelphos soweit verdünnt, daß in 100 μl 1 ng Prostaglandin enthalten war.

Ausgehend von dieser Lösung wurden weitere 5 Verdünnungen hergestellt, indem jeweils ein Teil der letzten Verdünnung mit 2 Teilen Gelphos versetzt wurde. Die sechs Proben, die man erhielt, enthielten in 100 μl 1000 pg, 333 pg, 111 pg, 37 pg, 12 pg und 4 pg Prostaglandin.

6.2. Erstellen der Standardkurve und Durchführung des RIA.

Die Tritium-markierten Prostaglandine, die Standard-Verdünnungsreihe, die Antikörper und die Proben, die im Tiefkühlschrank gelagert werden mußten, wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut.

Eine der Proben entsprechende Anzahl und weitere 10 Plastikröhrchen wurden nummeriert, wobei Röhrchen 1 - 10 für den Ansatz der Standardkurve verwendet wurde.

In jedes Röhrchen wurde 0,1 ml ^3H PGE_2 oder ^3H $\text{PGF}_{2\alpha}$ pipettiert, ab Röhrchen 3 wurde 0,1 ml des entsprechenden Antikörpers zugegeben. In Röhrchen 5-10 wurde 0,1 ml der Standardverdünnungsreihe, ab Röhrchen 11 je 0,1 ml jeder Probe pipettiert. Um in jedem Röhrchen das gleiche Volumen zu haben, wurde die Menge in Röhrchen 1 und 2 mit 0,2 ml Gelphos, in Röhrchen 3 und 4 mit 0,1 ml Gelphos ergänzt.

Nach Zugabe der Antikörper wurden die Röhrchen geschüttelt und 10 - 15 Minuten bei Raumtemperatur equilibriert. Anschließend wurden sie mit Parafilm abgedeckt und für 17 - 24 Stunden in Eis gestellt.

Nach Ablauf dieser Zeit wurde ab Röhrchen 2 jeder Probe 1,0 ml Tierkohle, die vor Verwendung 15 Minuten im Eiswasserbad mit dem Magnetrührer aufgerührt wurde, zugegeben, geschüttelt und im Eiswasserbad 12 Minuten inkubiert. Anschließend wurden die Pro-

ben in der auf 0°C vorgekühlten Zentrifuge 10 Minuten mit 2500 U/min zentrifugiert.

Der klare Überstand und der Inhalt von Röhrchen 1 wurde in Szintillationsgefäße dekantiert, 10 ml Szintigel zugegeben und kurz geschüttelt.

Im Flüssigkeitsszintillationszähler wurde 5 Minuten die Zählrate der ³HPG-PG-AK-Komplexe jeder Probe bestimmt. Das freie ³HPG, das an die Tierkohle gebunden war, wurde als radioaktiver Abfall verworfen.

6.3. Auswertung

Mit dem Ansatz:

$$\frac{(\text{Zählrate} - \text{blank}) \times 100}{(\text{Leerwert} - \text{blank})} = \text{Zählrate } \%$$

wurde die Zählrate in Prozent des Leerwertes errechnet. Aus den Werten der Eichlösung in Röhrchen 1-10 wurde auf lin - log - Papier (Abszisse: Menge in mg; Ordinate: Zählrate %) die Eichkurve erstellt.

Aus dieser Kurve wurden die Prostaglandinmengen der Urinproben in ng abgelesen und entsprechend der Wiederfindungsrate und dem eingesetzten Urinvolumen korrigiert (Tab. 5, 6):

$$x \text{ ng} \times 3 \times 0,5 \times 0, y^{-1}$$

x: Prostaglandinmenge in ng

Faktor 3 : beim RIA wurde der dritte Teil der bei der Extraktion genommenen Menge eingesetzt.

Faktor 0,5: die Extraktion der Prostaglandine erfolgte aus 2 ml Urin.

y: Wiederfindungsrate in Prozent der bei der Extraktion eingesetzten Tritium-markierten Prostaglandine.

Aus der Urinausscheidung pro Tag wurde die tägliche Prostaglandinausscheidung berechnet.

Ergebnisse

1. Prostaglandin E_2 - Ausscheidung im 24-Stunden-Urin.

Prostaglandin E_2 wurde während drei Tage vor Versuchsbeginn unter freier Kost bei allen Versuchspersonen gemessen. Im Mittel wurden während dieser Zeit 78 ± 36 ng/die ($\bar{x} \pm SD$) bestimmt. Die Werte der Versuchspersonen lagen zwischen 49 und 121 ng/die (Tab. 7). Während der Ernährung mit Formeldiäten wurde die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung an den letzten drei, bzw. vier Versuchstagen jeder zweiwöchigen Formeldiät - Periode gemessen. Die durchschnittliche Prostaglandin E_2 - Ausscheidung der Versuchspersonen am Ende der ersten 2-Wochen-Periode war 52 ± 15 ng/die ($\bar{x} \pm SD$). Die Werte der Versuchsteilnehmer lagen zu diesem Zeitpunkt zwischen 35 und 77 ng/die (Tab.9, Abb.5). Im Vergleich zum Vorversuch war eine durchschnittliche Abnahme der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung um 33 % festzustellen (Tab. 15). Die Versuchspersonen C, D, G, welche während dieser Zeit Formeldiät 4/12 erhalten hatten, zeigten die größte Abnahme mit 37 %. Die durchschnittlichen Werte für die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung dieser Versuchspersonen waren 77, 54 und 35 ng/die. Die Versuchspersonen A, B unter Formeldiät 4/EPA zeigten eine Abnahme der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung um 33 %. Die Durchschnittswerte, errechnet aus den drei letzten Tagen dieser Formeldiätperiode, war bei den einzelnen Versuchspersonen 35 und 48 ng/die. Versuchsperson E und F erhielten während der ersten zwei Wochen des Formeldiät - Versuchs Formeldiät 4/16. Bei ihnen nahm die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung im Vergleich zum Vorversuch um 26 % durchschnittlich ab. Diese Versuchspersonen hatten eine Prostaglandin E_2 - Ausscheidung von 61 und 54 ng/die. Am Ende des zweiten zweiwöchigen Versuchsabschnitts war die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung aller Versuchspersonen durchschnittlich 45 ± 18 ng/die ($\bar{x} \pm SD$). Die Werte lagen zwischen 25 und 83 ng/die (Tab. 11, Abb. 7). Der Abfall der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung gegenüber dem Vorversuch betrug 43 % (Tab. 17). Hier zeigten die Versuchspersonen E, F unter Formeldiät 4/EPA die größte Abnahme mit 49 %. Bei den beiden Versuchspersonen be-

trugen die Durchschnittswerte für die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung 46 und 34 ng/die. Bei den Versuchspersonen C, D, G, welche Formeldiät 4/16 erhalten hatten, sank die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung um 44 %. Die Durchschnittswerte der einzelnen Versuchspersonen waren 83, 47 und 25 ng/die. Die Versuchspersonen A, B, die Formeldiät 4/12 erhielten, hatten eine durchschnittliche Prostaglandin E_2 - Ausscheidung von 41 und 39 ng/die. Der Abfall betrug bei ihnen 35 % gegenüber der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung bei Versuchsbeginn.

Die an den letzten vier Tagen des letzten zweiwöchigen Versuchsabschnittes gemessenen Prostaglandin E_2 - Ausscheidung aller Versuchspersonen war durchschnittlich 51 ± 20 ng/die ($\bar{x} \pm SD$), wobei die Werte zwischen 22 und 85 ng/die lagen (Tab.13, Abb.9). Die Abnahme gegenüber dem Vorversuch war 37 % (Tab. 19). Die Versuchspersonen C, D, G unter Formeldiät 4/EPA lagen mit einem Abfall von 40 % am höchsten. Die Durchschnittswerte dieser drei Versuchspersonen waren 85, 64, 22 ng/die. Danach folgten die Versuchspersonen A, B mit einem Absinken um 35 %. Sie wurden mit der Formeldiät 4/16 ernährt. Die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung bei diesen Versuchspersonen lag bei 37 und 43 ng/die. Bei den Versuchspersonen unter Formeldiät 4/12, Proband E, F, war der Abfall 33 %. Die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung im 24-Stunden-Urin war bei ihnen 51 und 52 ng/die.

2. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung im 24-Stunden-Urin.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ wurde an denselben Tagen wie Prostaglandin E_2 bestimmt. Drei Tage vor Versuchsbeginn unter freier Kost war der durchschnittliche Wert aller Versuchspersonen 119 ± 79 ng/die ($\bar{x} \pm SD$). Die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung im 24-Stunden-Urin der Versuchspersonen lag zwischen 37 und 230 ng/die (Tab. 8). Der Ausgangswert von Versuchsperson E war mit weniger als 10 ng/die unter der Nachweisgrenze. Am Ende der ersten 2-Wochen-Periode war die durchschnittliche Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung $125 \text{ ng} \pm 93 \text{ ng/die}$ ($\bar{x} \pm SD$). Die Werte der einzelnen Versuchspersonen reichten von 27 bis 293 ng/die (Tab. 10, Abb. 6). Verglichen mit der Vorversuchsperiode konnte bei den einzelnen Probanden keine einheitliche Veränderung der Werte festgestellt werden. Von den Versuchspersonen unter Formeldiät 4/12 zeigte sich bei C ein Abfall der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung um 27 %, bei G um 8 %, bei D erhöhte sie sich um 31 % (Tab. 16). Die Werte waren 168 ng/die bei C, 132 ng/die bei D und 34 ng/die bei G. Unter Formeldiät 4/16 lag die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung nach der ersten 2-Wochen-Periode bei Versuchsperson E bei 293 ng/die. Ein prozentualer Vergleich gegenüber der Vorversuchsperiode war hier und während der anderen Versuchsperioden nicht möglich, da die Werte im Vorversuch unter der Nachweisgrenze lagen. Versuchsperson F, ebenfalls unter Formeldiät 4/16 lag mit der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung bei 27 ng/die und damit 31 % unter dem Ausgangswert der Vorversuchsperiode. Bei den Versuchspersonen unter Formeldiät 4/EPA zeigte sich bei A eine Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung von 151 ng/die, was eine Zunahme von 30 % bedeutet. Die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung von B war 71 ng/die; gegenüber der Vorversuchsperiode war das ein Abfall von 63 %.

Am Ende der zweiten zweiwöchigen Versuchsperiode war die durchschnittliche Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung der Versuchspersonen 154 ± 132 ng/die ($\bar{x} \pm SD$). Die Werte lagen zwischen 26 und 431 ng/die (Tab. 12, Abb. 8). Bei Versuchsperson A kam es zum Anstieg auf 431 ng/die, was eine Zunahme um 274 % gegenüber des Ausgangswertes bedeutet (Tab. 18). Bei Versuchsperson B war die

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung um 24 % niedriger bei 146 ng/die. Beide Probanden erhielten in der zweiten zweiwöchigen Versuchsperiode Formeldiät 4/12. Die Versuchspersonen C, D, G wurden in dieser Zeit mit Formeldiät 4/16 ernährt. Bei Versuchsperson C fiel die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung um 59 % auf 95 ng/die, bei Versuchsperson G fiel sie um 30 % auf 26 ng/die (Tab. 4). Bei Versuchsperson D stieg die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung um 63 % auf 165 ng/die. Bei den Versuchspersonen unter Formeldiät 4/EPA, Versuchsperson E und F, kam es zum Anstieg der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung. Bei Proband E von einem Wert unter der Nachweisgrenze auf 143 ng/die, bei Versuchsperson F auf 69 ng/die, was ein Ansteigen um 77 % bedeutet.

Am Ende der dritten Zwei-Wochen-Periode des Ernährungsversuches kam es bei den Versuchspersonen A und B unter Formeldiät 4/16 zum Abfall der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung um 46 % (Tab. 20). Die durchschnittlichen Werte dieser Versuchspersonen waren 58 und 111 ng/die (Tab. 14, Abb. 10). Die Versuchspersonen C, D, G, die die Formeldiät 4/EPA erhielten, zeigten eine Abnahme der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung um 44 %. Ihre durchschnittliche Ausscheidung war 114, 44 und 28 ng/die. Bei den Versuchspersonen E, F ernährt mit Formeldiät 4/12 stieg die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung. Bei Versuchsperson E auf 94 ng/die, bei Versuchsperson F auf 99 ng/die, was eine Zunahme um 154 % bedeutet.

Diskussion

Die Ergebnisse des Ernährungsversuches haben gezeigt, daß die Zufuhr von bestimmten essentiellen Fettsäuren die Prostaglandin-Ausscheidung im Urin verändern kann. Im Urin ausgeschiedene Prostaglandine stammen bei Frauen aus der Niere [17], während Prostaglandine im Blutkreislauf binnen etwa 5 Minuten zu unwirksamen Metaboliten abgebaut werden [10,45]. Die Zufuhr von Linolensäure oder Eicosapentaensäure senkte in unserem Versuch bei sieben Versuchspersonen die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung zwischen 33 und 43 % unter den während frei gewählter Kost gemessenen Wert, während Prostaglandin $F_{2\alpha}$ keine meßbare Änderung zeigte.

In vitro - Versuche zeigten eine Wirkung essentieller Fettsäuren auf die Prostaglandin - Synthese. Linolensäure hemmte die Prostaglandin E_2 - Bildung aus Arachidonsäure im Samenblasengewebe von Schafen und Magengewebe von Ratten [43].

Hornstra konnte an Ratten, sowohl bei Fütterung mit Lebertran, der reich an Eicosapentaensäure ist, als auch mit Leinöl, welches mehr als 50 % Linolensäure enthält, eine Hemmung der Prostaglandinsynthese feststellen [29]. Hwang untersuchte die Prostaglandinkonzentration im Aortenblut von Ratten im EFA-Mangel, denen unterschiedliche Mengen α -Linolensäure gefüttert wurden. Bei gleichbleibender Linolsäurezufuhr erhielten die Kollektive abgestufte Mengen Linolensäure und es fand sich eine Abnahme der Prostaglandin - Konzentration, welche von der zugeführten Linolensäuremenge abhängig war [27].

Auch Marshall und Johnston fanden bei Ratten eine Abnahme der Prostaglandine aus Linolsäure bei steigender Zufuhr von n-3-Fettsäuren in der Nahrung [33]. Im Lebergewebe der Tiere wurde ein signifikanter Abfall der Prostaglandinproduktion nach zwei- oder viermonatiger Fütterung von α -Linolensäure gemessen. In Gehirnschnitten der Ratten zeigte sich erst in der Nachkommenschaft eine signifikante Abnahme der Prostaglandin-Biosynthese.

In unserem Ernährungsversuch war die Hemmung der renalen Prosta-

glandinproduktion bei Zufuhr von unterschiedlichen Mengen von Linolensäure etwa gleich. Sowohl 30 g wie 40 g Linolensäure pro Tag bewirkten ein Absinken der Prostaglandin - Ausscheidung im Urin um 35 - 45 % gegenüber dem Ausgangswert.

Die Hemmung der Prostaglandinproduktion durch Eicosapentaensäure wurde von Culp bei in vitro - Versuchen festgestellt [12]. EPA gilt als schlechtes Substrat für das Enzym Cyclooxygenase, woraus eine kompetitive Hemmung der Prostaglandinbildung aus Arachidonsäure resultiert [9, 12, 20, 39, 47, 50].

In unserem Ernährungsversuch war Eicosapentaensäure bei der Hemmung der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung wesentlich wirksamer als Linolensäure. Die Zufuhr von 1,7 g/die Eicosapentaensäure senkte die Konzentration des Prostaglandin E_2 im 24-Std.-Urin genauso wie die 25- oder über 30-fache Menge Linolensäure.

In mehreren Arbeiten wurde festgestellt, daß die Zusammensetzung der Fettsäuren in den Körperlipiden durch die Zusammensetzung der Fettsäuren in der Nahrung beeinflusst wird [28, 34 - 36].

Dieses führt zur Beeinflussung der Prostaglandin - Vorstufen [2, 3]. In vitro [11, 32, 33] und im Tierversuch [27, 52] wurde für die Hemmung der Prostaglandin - Synthese durch n-3-Fettsäuren auch ein Absinken der Arachidonsäure in den Phospholipiden verantwortlich gemacht. Bei sechs weiblichen Versuchspersonen, die mit einer konstanten Menge Linolsäure (4 Energieprozent) mit 0 %, 4 % oder 8 % Linolensäure ernährt wurden, zeigte sich mit einer Abnahme der Prostaglandinmetaboliten im Urin um 54 % auch eine Verminderung der Prostaglandinausscheidung um 25 % ohne Veränderung der Arachidonsäurespiegel in den Plasmalipiden [4].

Verantwortlich für die herabgesetzte Prostaglandinsynthese dürfte die kompetitive Hemmung der Prostaglandinsynthese mit zwei Doppelbindungen aus Arachidonsäure durch die n-3-Fettsäuren sein. Eicosapentaensäure ist ein schlechtes Substrat für die Cyclooxygenase [9, 12, 20, 39, 47, 50] und eine wesentliche Bildung von Prostaglandin E_3 aus Eicosapentaensäure konnte beim Menschen bisher noch nicht festgestellt werden [33].

Die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung im 24-Stunden-Urin zeigte während der einzelnen Formeldiätperioden bei allen Versuchspersonen

sonen erhebliche Schwankungen. Weder durch Linolensäure noch durch Eicosapentaensäure kam es zu einer Veränderung in der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Ausscheidung.

In einem anderen Ernährungsversuch mit Formeldiät an 6 weiblichen Versuchspersonen, die mit 4 oder 8 Energieprozent Linolensäure ernährt wurden, wurde ebenfalls die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Ausscheidung im 24-Stunden-Urin nicht beeinflusst [4].

Im Tierversuch stellten Galli et al. fest, daß es bei Ratten, die mit Leinöl gefüttert wurden, zu einem Abfall der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Konzentration in der Hirnrinde um 41 % kam [18].

Hwang und Carrol fütterten Ratten mit EFA - Mangel über 6 Wochen unterschiedliche Mengen von Linolensäure. Bei der Messung der Serumkonzentration von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ im Aortenblut zeigte sich eine Abnahme der Prostaglandine in Abhängigkeit zur Linolensäuremenge, die zugeführt wurde [27].

Die vorliegenden Befunde weisen darauf hin, daß Unterschiede im Stoffwechsel mehrfach ungesättigter Fettsäuren zwischen Tier und Mensch bestehen. Alle Befunde deuten jedoch darauf hin, daß durch die Zufuhr von Fettsäuren des Linolensäuretyp vor allem Prostaglandin E_2 und weniger Prostaglandin $F_{2\alpha}$ beeinflusst wird.

Zusammenfassung

Sieben gesunde Versuchspersonen (sechs Frauen, ein Mann) wurden sechs Wochen mit Formeldiäten ernährt, die bei gleichbleibender Linolsäuremenge (4 Energieprozent) entweder 12 oder 16 % Linolensäure oder 1,7 % Eicosapentaensäure in dem Fettanteil (30 % der Nahrungsenergie) enthielten. Die übrigen Nährstoffe (Eiweiß 15 %, Kohlenhydrate 55 % der Nahrungsenergie) waren bei allen Formeldiäten gleich. Die Versuchspersonen sammelten 3 Tage vor Beginn und während des gesamten Ernährungsversuchs den 24-Stunden-Urin.

Unter freier Kost und an den letzten 3 bzw. 4 Tagen jeder Versuchsperiode wurden die Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ im Urin radioimmunologisch bestimmt. Bei allen drei Formeldiäten nahm die Prostaglandin E_2 - Ausscheidung zwischen 35 und 45 % gegenüber dem Ausgangswert ab. Dabei erwies sich 1,7 g Eicosapentaensäure als genauso wirksam wie 30 bzw. 40 g Linolensäure. Die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung im 24-Stunden-Urin war durchschnittlich unter freier Kost 119 ng/d, unter Formeldiät 4/12 158 ng/d, unter Formeldiät 4/16 111 ng/d und unter Formeldiät 4/EPA 89 ng/d.

NÄHRMITTEL		Hyperprotidine	Maltodextrin	Fett
	[g]	87	312	71
MENGE/9211 J	[%]	15	55	30
NÄHRSTOFF		Protein	Kohlenhydrate	Fett
	[g]	80	295	71
MENGE/ANTEIL	[%]	92	94,5	100
ENERGIEGEHALT [J]		1382	5066	2763
500 ml Wasser, 5 g NaCl, 3 g KCl, 0,6 g Cholesterin				

Tab. 1: Zusammensetzung der Formeldiäten 4/12, 4/16, 4/EPA.

FETTAN- TEIL 71 g	Lein- öl [g]	Olive- öl [g]	Distel- öl [g]	Leber- tran[g]	Linols. [g]	Lino- lens.[g]	EPA [g]
FD 4/12	59	12	-	-	10	30	-
FD 4/16	71	-	-	-	10	40	-
FD 4/EPA	-	55	6	10	10	-	1,7

Tab. 2: Zusammensetzung des Fettanteiles in den Formeldiäten 4/12, 4/16, 4/EPA.

Versuchsperson	A B	C D G	E F
Woche 1 und 2	4/EPA	4/12	4/16
Woche 3 und 4	4/12	4/16	4/EPA
Woche 5 und 6	4/16	4/EPA	4/12

Tab. 3: Zuteilung der Formeldiäten
4/12, 4/16, 4/EPA an die Ver-
suchspersonen A - G.

Versuchs- person	Alter J.	Größe cm	Gewicht kg	Geschlecht
A	25	166	56,4	w.
B	23	166	61,0	w.
C	31	175	69,0	m.
D	28	165	58,8	w.
E	27	173	64,2	w.
F	23	164	62,7	w.
G	28	164	55,7	w.

Tab. 4: Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht der Versuchspersonen A - G.

Probe Nr.	A	B	C	D	E	F	G
1	98	95	97	93	88	91	80
2	84	80	79	93	85	88	79
3	89	68	85	78	76	94	93
4	80	89	83	88	84	90	80
5	77	76	83	67	65	66	79
6	86	82	83	(102)	92	95	78
7	66	80	79	75	76	79	72
8	73	79	86	79	88	97	83
9	68	78	72	79	75	69	74
10	74	78	78	77	76	64	75
11	71	68	75	79	84	81	72
12	75	71	69	78	81	81	76
13	82	88	76	77	77	67	76
14	86	88	91	77	82	74	80

Tab. 5: Wiedergewinnungsrate (% der zugegebenen Menge)
von PGE_2 bei der Extraktion aus dem 24-Stunden-
Urin der Versuchspersonen A - G.

Probe Nr.	A	B	C	D	E	F	G
1	80	87	77	86	83	70	88
2	88	85	85	93	72	85	87
3	81	94	75	85	79	81	98
4	85	92	86	93	83	91	92
5	84	88	75	81	79	78	99
6	91	80	70	83	79	82	99
7	69	78	70	83	77	72	95
8	78	80	76	85	85	82	97
9	72	87	74	82	85	90	86
10	84	82	75	76	70	82	92
11	83	74	77	81	78	76	92
12	98	64	82	84	88	81	90
13	91	90	83	72	79	76	89
14	84	77	70	80	92	84	88

Tab. 6: Wiedergewinnungsrate (% der zugegebenen Menge)
von PGF_{2 α} bei der Extraktion aus dem 24-Stunden-
Urin der Versuchspersonen A - G.

Tag	A	B	C	D	E	F	G	gesamt
-3	85	61	137	86	136	45	28	
-2	53	53	172	96	68	61	70	
-1	50	68	53	117	63	99	48	
$\bar{x}$	63	61	121	100	89	68	49	78
$\pm SD$	19	7	61	16	41	28	21	36

Tab. 7: Mittlere Prostaglandin E_2 - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G vor Versuchsbeginn. Gemessen wurde 3, 2 und 1 Tag vor Beginn der Ernährung mit Formeldiät.

Tag	A	B	C	D	E	F	G	gesamt
-3	139	261	118	122	-	39	-	
-2	90	119	232	80	<10	<10	58	
-1	120	198	340	-	-	<10	16	
$\bar{x}$	116	193	230	101	-	39	37	119
$\pm SD$	25	71	111	30	-	-	30	79

Tab. 8: Mittlere Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G vor Versuchsbeginn. Gemessen wurde 3, 2 und 1 Tag vor Beginn der Ernährung mit Formeldiät.

Tag	A	B	C	D	G	E	F	gesamt
12	47	61	79	55	33	47	75	
13	24	30	56	37	50	72	24	
14	33	53	96	69	21	63	62	
$\bar{x}$	35	48	77	54	35	61	54	52
$\pm SD$	11	16	20	16	14	13	26	15
	FD 4/EPA		FD 4/12			FD 4/16		

Tab. 9: Mittlere Prostaglandin E_2 - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G. Gemessen wurde am 12., 13. und 14. Versuchstag.

Tag	A	B	C	D	G	E	F	gesamt
12	189	-	-	-	40	376	-	
13	-	79	168	<10	33	182	27	
14	113	63	<10	132	29	321	<10	
$\bar{x}$	151	71	168	132	34	293	27	125
$\pm SD$	53	11	-	-	5	100	-	93
	FD 4/EPA		FD 4/12			FD 4/16		

Tab. 10: Mittlere Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G. Gemessen wurde am 12., 13. und 14. Versuchstag.

Tag	A	B	C	D	G	E	F	gesamt
25	29	26	36	27	13	30	34	
26	28	51	29	25	43	32	35	
27	42	31	125	76	10	65	28	
28	67	49	141	59	36	57	41	
$\bar{x}$	41	39	83	47	25	46	34	45
$\pm SD$	18	13	58	25	16	18	5	18
	FD 4/12		FD 4/16			FD 4/EPA		

Tab. 11: Mittlere Prostaglandin E_2 - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G. Gemessen wurde am 25., 26., 27. und 28. Versuchstag.

Tag	A	B	C	D	G	E	F	gesamt
25	529	159	<10	118	<10	82	<10	
26	407	154	96	-	27	<10	68	
27	403	-	94	-	<10	-	71	
28	385	125	-	212	25	205	-	
$\bar{x}$	431	146	95	165	26	143	69	154
$\pm SD$	66	18	1	66	2	87	2	132
	FD 4/12		FD 4/16			FD 4/EPA		

Tab. 12: Mittlere Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G. Gemessen wurde am 25., 26., 27. und 28. Versuchstag.

Tag	A	B	C	D	G	E	F	gesamt
39	51	54	91	48	28	58	45	
40	30	39	98	50	29	35	51	
41	48	38	63	132	16	45	73	
42	18	42	89	25	14	68	39	
$\bar{x}$	37	43	85	64	22	51	52	51
$\pm SD$	15	7	15	47	8	14	15	20
	FD 4/16		FD 4/EPA			FD 4/12		

Tab. 13: Mittlere Prostaglandin E_2 - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G. Gemessen wurde am 39., 40., 41. und 42. Versuchstag.

Tag	A	B	C	D	G	E	F	gesamt
39	-	-	100	19	<10	91	170	
40	37	77	<10	61	<10	56	115	
41	66	127	10	52	28	-	45	
42	70	130	128	<10	<10	134	65	
$\bar{x}$	58	111	114	44	28	94	99	78
$\pm SD$	18	30	20	22	-	39	56	34
	FD 4/16		FD 4/EPA			FD 4/12		

Tab. 14: Mittlere Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G. Gemessen wurde am 39., 40., 41. und 42. Versuchstag.

	A	B	C	D	G	E	F	$\bar{x}$
% des Ausgangswertes	55	78	63	54	71	68	79	67
% Veränderung	-45	-22	-37	-46	-29	-32	-21	-33
Formeldiät	4/EPA		4/12			4/16		
% Veränderung	-33		-37			-26		

Tab. 15: Prozentuale Veränderung der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung nach den ersten beiden Versuchswochen gegenüber den Vorversuchswerten. Gemessen wurde an den letzten 3 Tagen der ersten 2 Wochen des Ernährungsexperimentes.

	A	B	C	D	G	E	F	$\bar{x}$
% des Ausgangswertes	130	37	73	131	92	-	69	89
% Veränderung	+30	-63	+27	+31	-8	-	-31	-11
Formeldiät	4/EPA		4/12			4/16		
% Veränderung	-16		-1			-		

Tab. 16: Prozentuale Veränderung der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung nach den ersten beiden Versuchswochen gegenüber den Vorversuchswerten. Gemessen wurde an den letzten 3 Tagen der ersten 2 Wochen des Ernährungsexperimentes.

	A	B	C	D	G	E	F	$\bar{x}$
% des Ausgangswertes	65	64	69	47	51	52	50	57
% Veränderung	-35	-36	-31	-53	-49	-48	-50	-43
Formeldiät	4/12		4/16			4/EPA		
% Veränderung	-35		-44			-49		

Tab. 17: Prozentuale Veränderung der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung nach den ersten beiden Versuchswochen gegenüber den Vorversuchswerten. Gemessen wurde an den letzten 4 Tagen der zweiten 2 Wochen des Ernährungsexperimentes.

	A	B	C	D	G	E	F	$\bar{x}$
% des Ausgangswertes	371	76	41	163	70	-	177	150
% Veränderung	+271	-24	-59	+63	-30	-	+77	+50
Formeldiät	4/12		4/16			4/EPA		
% Veränderung	+125		-8			-		

Tab. 18: Prozentuale Veränderung der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung nach den ersten beiden Versuchswochen gegenüber den Vorversuchswerten. Gemessen wurde an den letzten 4 Tagen der zweiten 2 Wochen des Ernährungsexperimentes.

	A	B	C	D	G	E	F	$\bar{x}$
% des Ausgangswertes	59	70	70	64	45	57	76	63
% Veränderung	-41	-30	-30	-36	-55	-43	-24	-37
Formeldiät	4/16		4/EPA			4/12		
% Veränderung	-35		-40			-33		

Tab. 19: Prozentuale Veränderung der Prostaglandin E_2 - Ausscheidung nach den ersten beiden Versuchswochen gegenüber den Vorversuchswerten. Gemessen wurde an den letzten 4 Tagen der letzten 2 Wochen des Ernährungsexperimentes.

	A	B	C	D	G	E	F	$\bar{x}$
% des Ausgangswertes	50	57	50	44	76	-	254	88
% Veränderung	-50	-43	-50	-56	-24	-	+154	-12
Formeldiät	4/16		4/EPA			4/12		
% Veränderung	-46		-43			-		

Tab. 20: Prozentuale Veränderung der Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung nach den ersten beiden Versuchswochen gegenüber den Vorversuchswerten. Gemessen wurde an den letzten 4 Tagen der letzten 2 Wochen des Ernährungsexperimentes.

	A	B	C	D	E	F	G	$\bar{x}$ ($\pm$ SD)
freie Kost	63	61	121	100	89	68	49	79 (25)
FD 4/12	41	39	77	54	51	52	35	50 (14)
FD 4/16	37	43	83	47	61	54	25	50 (19)
FD 4/EPA	35	48	85	64	46	34	22	48 (21)

Tab. 21: Mittlere Prostaglandin E_2 - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G unter freier Kost und unter Ernährung mit den Formeldiäten. Gemessen wurde an den 3 Tagen vor Beginn des Ernährungsversuchs und an den letzten 3 bzw. 4 Tagen jeder Versuchsperiode.

	A	B	C	D	E	F	G	$\bar{x}$ ($\pm$ SD)
freie Kost	116	199	230	101	10	39	37	119 (79)
FD 4/12	431	146	168	132	94	99	34	158 (128)
FD 4/16	58	111	95	165	293	27	26	111 (94)
FD 4/EPA	151	71	114	44	143	69	28	89 (48)

Tab. 22: Mittlere Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung (ng/d) der Versuchspersonen A - G unter freier Kost und unter Ernährung mit den Formeldiäten. Gemessen wurde an den 3 Tagen vor Beginn des Ernährungsversuchs und an den letzten 3 bzw. 4 Tagen jeder Versuchsperiode.

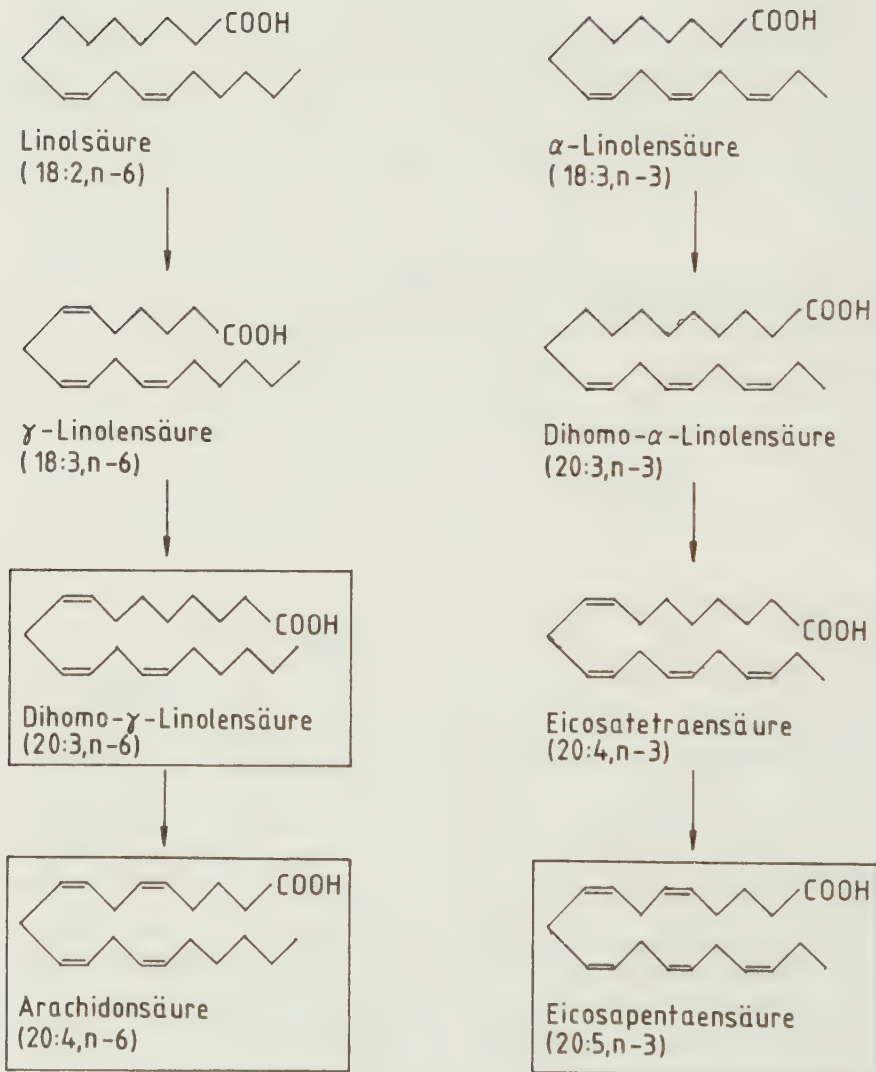


Abb. 1: In - vitro - Synthese der Prostaglandin - Vorstufen
Dihomo - γ - Linolensäure, Arachidonsäure und Eicosa-
pentaensäure.

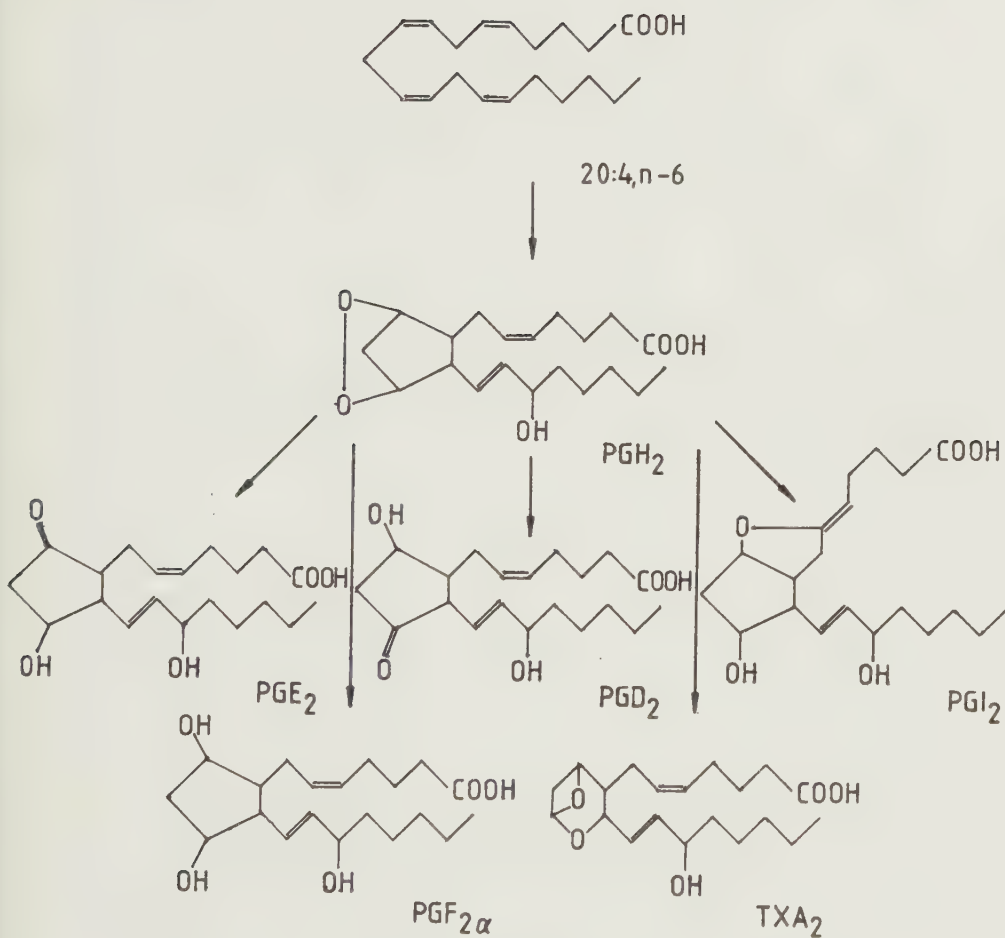
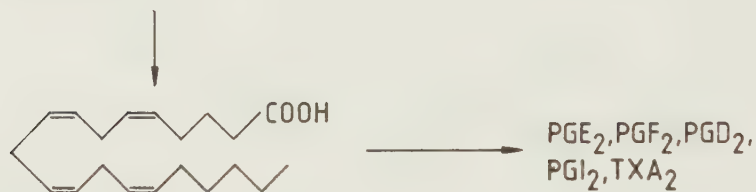


Abb. 2: Bildung von Dien - Prostaglandinen und Thromboxanen aus Arachidonsäure.



20:3,n-6



20:4,n-6



20:5,n-3

Abb. 3: Bildung der Prostaglandine und Thromboxane aus Fettsäuren vom Linolsäure- oder Linolensäuretyp.

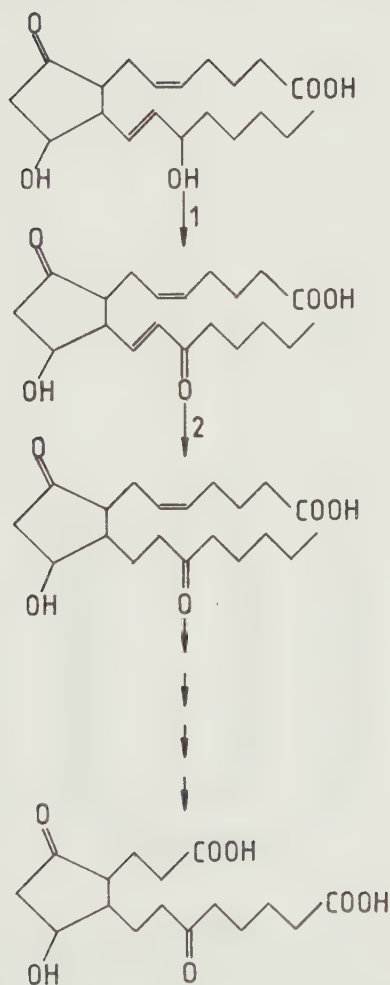


Abb. 4: Prostaglandinkatabolismus
am Beispiel von PGE_2 n. 17 .
1 = 15 - Hydroxy - Prosta-
glandin - Dehydrogenase
2 = Δ^{13} - Reductase

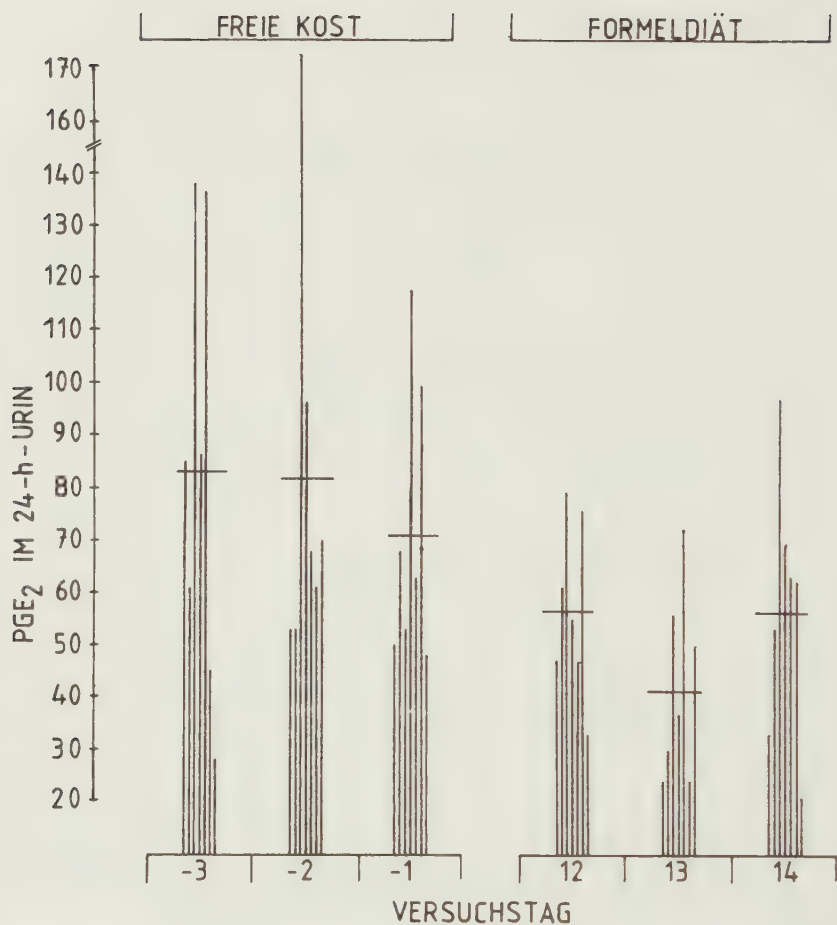


Abb. 5: Prostaglandin E_2 - Ausscheidung der Versuchspersonen A - G 3 Tage vor Versuchsbeginn (-3, -2, -1) und an den letzten 3 Tagen der ersten zwei Wochen des Ernährungsversuchs (12, 13, 14).

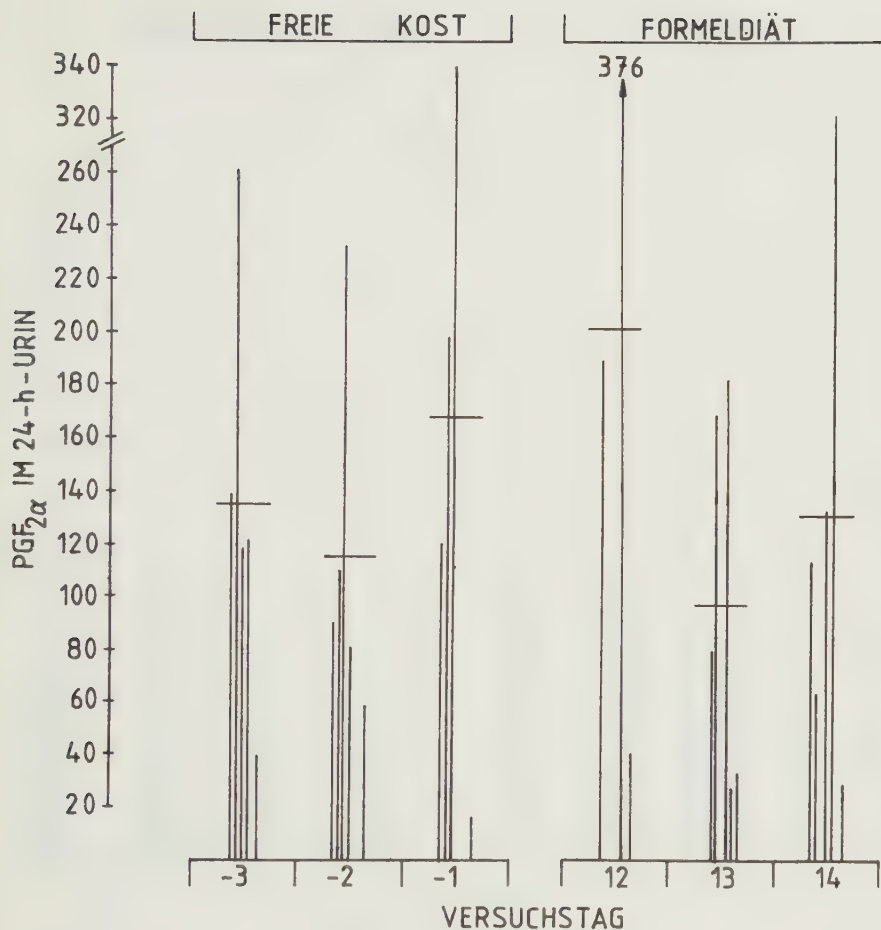


Abb. 6: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung der Versuchspersonen A - G 3 Tage vor Versuchsbeginn (-3, -2, -1) und an den letzten 3 Tagen der ersten zwei Wochen des Ernährungsversuchs (12, 13, 14).

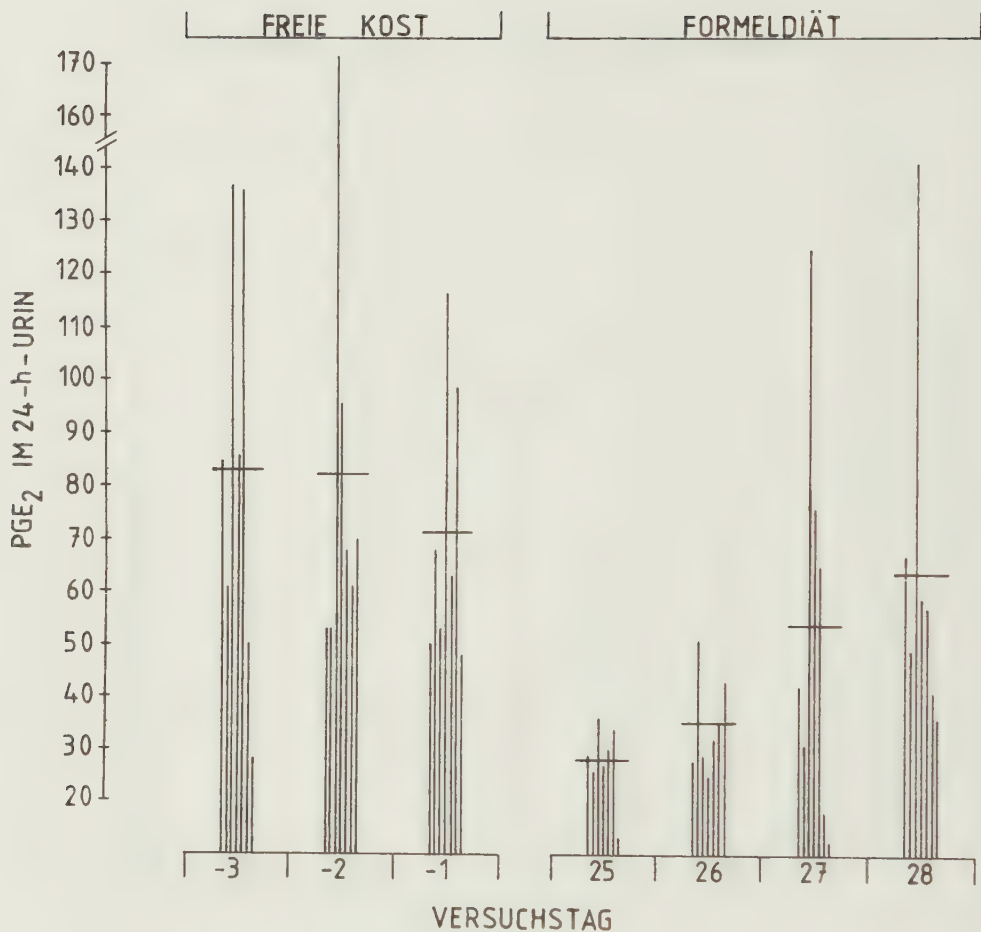


Abb. 7: Prostaglandin E_2 - Ausscheidung der Versuchspersonen A - G 3 Tage vor Versuchsbeginn (-3, -2, -1) und an den letzten 4 Tagen der zweiten zwei Wochen des Ernährungsversuchs (25, 26, 27, 28).

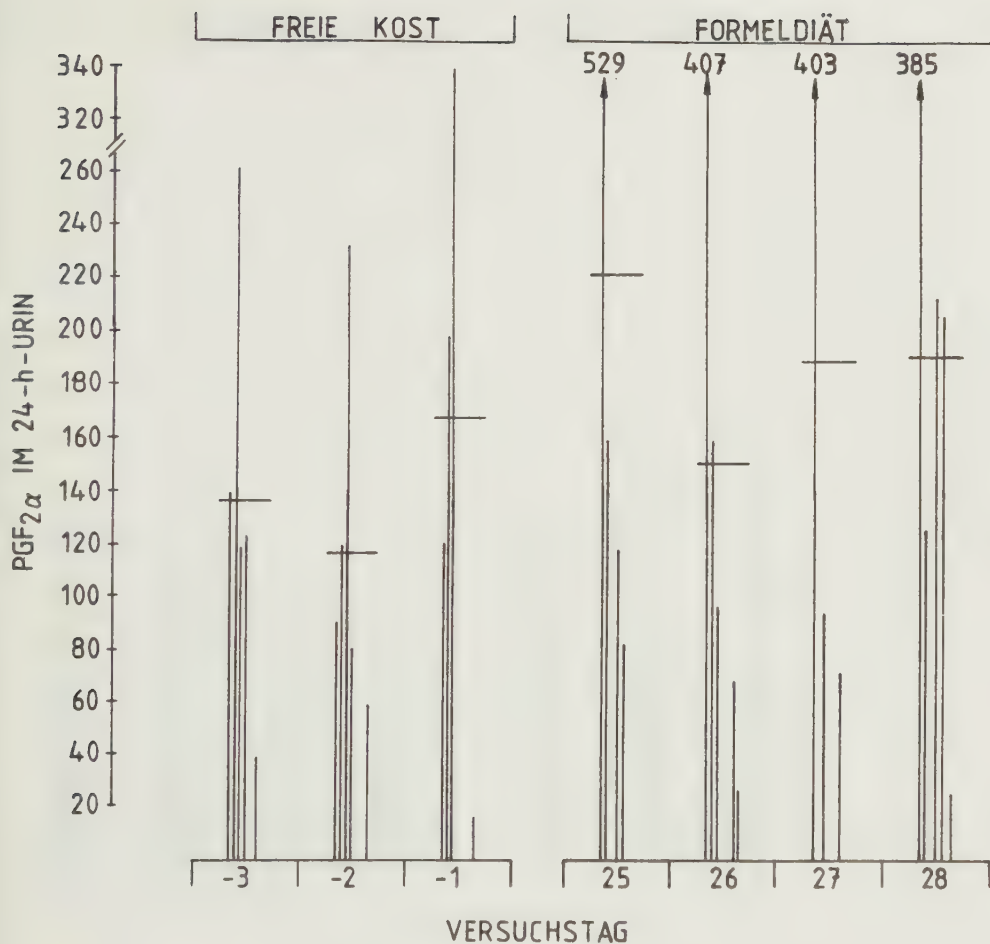


Abb. 8: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung der Versuchspersonen A - G 3 Tage vor Versuchsbeginn (-3, -2, -1) und an den letzten 4 Tagen der zweiten zwei Wochen des Ernährungsversuchs (25, 26, 27, 28).

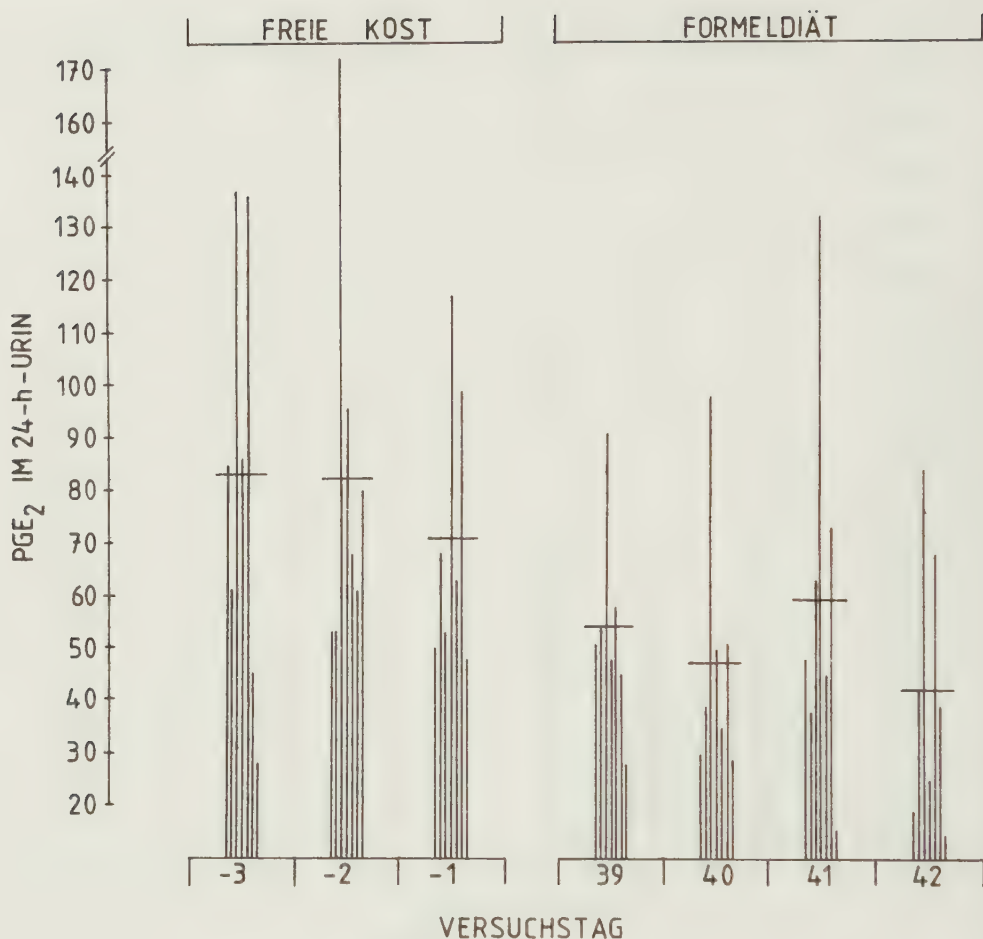


Abb. 9: Prostaglandin E_2 - Ausscheidung der Versuchspersonen A - G 3 Tage vor Versuchsbeginn (-3, -2, -1) und an den letzten 4 Tagen der dritten zwei Wochen des Ernährungsversuchs (39, 40, 41, 42).

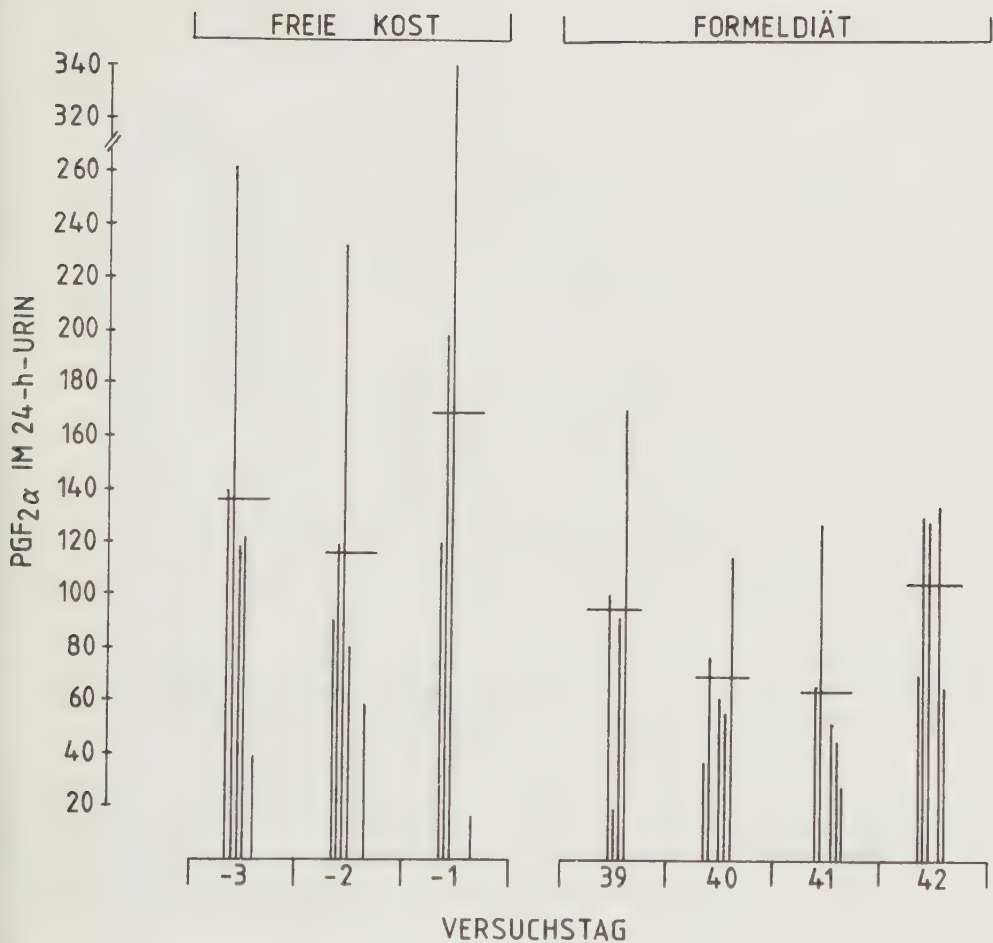


Abb. 10: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ - Ausscheidung der Versuchspersonen A - G 3 Tage vor Versuchsbeginn (-3, -2, -1) und an den letzten 4 Tagen der dritten zwei Wochen des Ernährungsversuchs (39, 40, 41, 42).

Literatur

- 1 Adam, O.; Wolfram, G.; Zöllner, N.:
Platelet fatty acids and prostaglandin turnover during
defined linoleic acid intake with formula diets.
Artery 8: 85 - 89 [1980].
- 2 Adam, O.; Wolfram, G.; Zöllner, N.:
Prostaglandin formation in man during intake of different
amounts of linoleic acid in formula diets.
Ann. Nutr. Metab. 26: 315 - 323 [1982].
- 3 Adam, O.; Wolfram, G.; Zöllner, N.:
Fette, Seifen, Anstrichmittel.
86. Jahrgang, Nr. 5: 180 - 183 [1984].
- 4 Adam, O.; Wolfram, G.; Zöllner, N.:
Effect of Linolenic Acid in the Human Diet on Linoleic Acid
Metabolism and Prostaglandin Biosynthesis.
J. Lipid Res. [1986].
- 5 Änggard, E.:
Studies on the analysis and the metabolism of prostaglandins.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180: 200 - 217 [1971].
- 6 Änggard, E.; Larsson, C.; Samuelsson, B.:
The distribution of 15 - hydroxyprostaglandin dehydrogenase
and prostaglandin Δ^{13} - reductase in tissues of the swine.
Acta physiol. scand. 81: 396 - 404 [1971].
- 7 Änggard, E.; Samuelsson, B.:
Prostaglandin and related factors. 28. Metabolism of prosta-
glandin E_1 in quinea pig lung. The structure of two metabo-
lites.
J. biol. chem. 239: 4097 - 4102 [1964].

- 8 Aubrey, R.; Morrison, M. D.:
Prostaglandins and the kidney.
The Am. J. of Med. vol. 69; 2: 171 - 173 [Aug. 1980].

- 9 Bergström, S.; Danielsson, H.; Klenberg, D.; Samuelsson, B.:
The enzymatic conversion of essential fatty acids into
prostaglandins.
J. biol. chem. 239: PC 4006 - PC 4008 [1964].

- 10 Bukhave, K.; Hansen, H. S.:
Elimination of low steady state concentrations of
(5,6 - $^3\text{H}_2$) prostaglandin E_1 in the pulmonary and the
systemic circulations of anaesthetized rats.
Biochim. biophys. Acta 489: 403 - 414 [1977].

- 11 Chern, J. C.; Kinsella, J. E.:
The effect of unsaturated fatty acids on the synthesis of
arachidonic acids in rat kidney cells.
Biochim. biophys. Acta 750: 465 - 471 [1983].

- 12 Culp, B. R.; Titus, B. G.; Lands, W. E. M.:
Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentanoic
acid.
Prostaglandins Med. 3: 269 - 278 [1979].

- 13 Dawson, W.; Boot, J. R.; Cockerill, A. F.; Mallen, D. N. B.;
Osborne, D. J.:
Release of novel prostaglandins and thromboxanes after
immunological challenge of guinea pig lung.
Nature, Lond. 262: 699 - 701 [1976].

- 14 Dunn, M. J.; Hood, V. L.:
Review: prostaglandins and kidney.
Am. J. Physiol. 233: F 169 - F 184 [1977].

- 15 Ellis, C. K.; Smigel, M. D.; Oates, J. A.; Oelz, O.; Sweetman, B. J.:
Metabolism of prostaglandin D₂ in the monkey.
J. biol. chem. 254: 4152 - 4163 [1979].
- 16 Ferreira, S. H.; Vane, J. R.:
Prostaglandins: their disappearance from and release into the circulation.
Nature, Lond. 216: 868 - 873 [1967].
- 17 Frölich, J. C.; Wilson, T. W.; Sweetman, B. J.; Smigel, M.; Nies, A. S.; Carr, K.; Watson, J. T.; Oates, J. A.:
Urinary prostaglandins. Identification and origin.
J. clin. Invest. 55: 763 - 770 [1975].
- 18 Galli, C.; Agradi, E.; Petroni, A.; Socini, A.:
Modulation of Prostaglandin Production in Tissue by Dietary Essential Fatty Acids.
Acta Med. Scand (Suppl) 642: 171 - 179 [1980].
- 19 Galli, C.; Agradi, E.; Petroni, A.; Tremoli, E.:
Dietary factors affecting prostaglandin formation in tissues; in Johnsson, Hegyeli, Prostaglandins and cardiovascular disease.
pp 87 - 99 (Raven Press, New York 1981)
- 20 Hamberg, M.:
Transformation of 5, 8, 11, 14, 17 - eicosapentaenoic acid in human platelets.
Biochim. biophys. Acta 618: 389 - 398 [1980].
- 21 Hamberg, M.; Samuelsson, B.:
Novel biological transformations of 8, 11, 14 - eicosatrienoic acid.
J. Am. chem. Soc. 88: 2349 - 2350 [1966].

- 22 Hamberg, M.; Samuelsson, B.:
On the metabolism of PGE_1 and PGE_2 in man.
J. biol. biochem. 246: 6713 - 6721 [1971].
- 23 Hansen, H. S.:
15 - Hydroxyprostaglandin dehydrogenase. A review.
Prostaglandins 12: 647 - 679 [1976].
- 24 Hansen, H. S.:
Studies of prostaglandin metabolism.
Thesis, Copenhagen [1978].
- 25 Harper, H. A.; Löffler, G.; Petrides, P. E.; Weiss, L.:
Physiologische Chemie: 342 [Springer Verlag 1975].
- 26 Hassid, A.; Konieczkowski, M.; Dunn, M. J.:
Prostaglandin synthesis in isolated rat kidney glomeruli.
Proc. Natl. Acad. Sci 76: 1155 [1979].
- 27 Hwang, D. H.; Carrol, A. E.:
Decreased formation of Prostaglandins derived from
arachidonic acid by dietary linolenate in rat.
Am. J. Clin. Nutrition 33: 590 [1980].
- 28 Holman, R. T.:
Nutritional and metabolic interrelationship between fatty
acids.
Federation Proc. 23: 1062 [1964].
- 29 Hornstra, G.; Haddeman, E.; Ten Hoor, F.:
Fish Oils, Prostaglandins and Arterial Thrombosis.
The Lancet, Nov 17: 1080 [1979].

- 30 Lands, W. E. M.; Hemler, M. E.; Crawford, C. G.:
Functions of polyunsaturated fatty acids:
biosynthesis of prostaglandins; in Kuhan, Holman,
Polyunsaturated fatty acids,
pp. 193 - 228 Am. Oil Chemists' Society, Champaign,
Illinois[1977].
- 31 Leduc, L. E.; Wyche, A. A.; Sprecher, H.; Sankarappa, S. K.;
Needleman, P.:
Analogues of arachidonic acid used to evaluate structural
determinations of prostaglandin receptor and enzyme
specificities.
Molec. Pharmacol. 19: 242 - 247 [1981].
- 32 Levenson, D. J.; Simmons, Ch. E.; Brenner, B. M.:
Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney.
Am. J. Med. 72: 354 - 374 [1982].
- 33 Marshall, L. A.; Johnston, P. V.:
Modulation of tissue prostaglandin synthesizing capacity by
uncreased ratios of dietary alpha - linolenic acid to
linoleic acid.
Lipids, Vol 17, No. 12: 905 - 913 [1982].
- 34 Mohrhauer, H.; Holman, R. T.:
The effect of dose levels of EFA upon fatty acid composition
of the rat liver.
J. Lipid Res. 4: 151 [1963].
- 35 Mohrhauer, H.; Holman, R. T.:
The effect of dietary EFA upon composition of polyunsatu-
rated fatty acids in depot fat and erythrocytes of the rat.
J. Lipid Res. 4: 346 [1963].

- 36 Mohrhauer, H.; Rahn, J. J.; Seufert, J.; Holman, R. T.:
Metabolism of linoleic acid in relation to dietary
monoenoic fatty acids in rats.
J. Nutr. 91: 521 [1967].
- 37 Moncada, S.; Flower, R. J.; Vane, J. R.:
Prostaglandins, prostacyclin and thromboxane A₂;
in Gilman, Goodman, Gilman, The pharmacological basis of
therapeutics; 6 th ed.,
pp. 668 - 681 [Macmillan, New York 1980].
- 38 Munihead, E. E.; Germain, G.; Leach, B. E. e. a.:
Production of renomedullary prostaglandins by
renomedullary interstitial cells grown in tissue culture.
Circ. Res. 30 - 31 (suppl. II): 161 [1972].
- 39 Needleman, P.; Raz, A.; Minkes, M. S.; Ferrendelli, J. A.;
Sprecher, H.:
Trien prostaglandins. Prostacyclin and thromboxane bio-
synthesis and unique biological properties.
Proc. natn. Acad. Sci. USA 76: 944 - 948 [1979].
- 40 Nutgeren, D. H.; Beertuis, R. K.; Van Dorp, D. A.:
The enzymic conversions of all - cis - 8, 11, 14 - eicosa-
trienoic acid into prostaglandin E₁.
Rec. Trav. Chim. 85: 405 - 419 [1966].
- 41 Olley, P. M.; Coceani, F.:
Prostaglandins and the ductus arteriosus.
A Rev. Med. 32: 375 - 385 [1981].
- 42 Pace - Ashiak; Wolfe, L. S.:
Inhibition of prostaglandin synthesis by oleic, linoleic
and linolenic acids.
Biochim. biophys. Acta 152: 784 - 787 [1968].

- 43 Pace - Ashiak, C. R.:
Minireview: oxidative biotransformations of arachidonic acid.
Prostaglandins 13: 811 - 817 [1977].
- 44 Piper, P.; Vane, J. R.:
The release of prostaglandins from lung and other tissues.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180: 363 - 385 [1971].
- 45 Samuelsson, B.; Goldyne, M.; Granström, E.; Hamberg, M.;
Hammarström, S.; Malmsten, C.:
Prostaglandins and thromboxanes.
A Rev. Biochem. 47: 997 - 1029 [1978].
- 46 Samuelsson, B.; Granström, E.; Green, K.; Hamberg, M.;
Hammarström, S.:
Prostaglandins.
A Rev. Biochem. 44: 669 - 695 [1975].
- 47 Smith, D. R.; Weatherly, B. C.; Salmon, J. A.; Ubatuba,
F. B.; Gryglewski, R. J.; Moncada, S.:
Preparation and biochemical properties of PG H₃.
Prostaglandins 18: 423 - 438 [1979].
- 48 Spector, A. A.; Mathur, S. N.; Kaduce, T. L.; Hyman, B. T.:
Lipid nutrition and metabolism of cultured mammalian cells.
Lipid Res. 19: 155 - 186 [1981].
- 49 Stokes, J. B.:
Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion.
Am. J. Physiol. 240: F 471 - F 480 [1981].

- 50 Struijk, C. B.; Beertuis, R. K.; Pabon, H. J. J.;
Van Dorp, D. A.:
Specificity in the enzymatic conversion of polyunsaturated
fatty acids into prostaglandins.
Rec. Trav. Chim. 85: 1233 - 1250 [1966].
- 51 Sun, F. F.; Taylor, B. M.; Mc Guire, J. C.; Wong, P. Y. K.:
Metabolism of prostaglandins in the kidney.
Kidney int. 19: 760 - 770 [1981].
- 52 Weiner, T. W.; Sprecher, H.:
Arachidonic acid, 5, 8, 11 - eicosa - trienoic acid and
5, 8, 11, 14, 17 - eicosapentaenoic acid. Dietary
manipulation of the levels of these acids in rat liver and
platelet phospholipids and their incorporation into human
platelet lipids.
Biochim. biophys. Acta 792: 293 - 303 [1984].
- 53 Zöllner, N.; Adam, O.; Wolfram, G.:
The influence of linoleic acid intake on the excretion
of urinary prostaglandin metabolites.
Res. Exp. Med. 175: 149 - 153 [1979].

Lebenslauf

Name : Max Josef Schmederer

Geburtsdatum : 04. Juli 1950

Geburtsort : Weilheim

Eltern : Fritz Schmederer, Zahnarzt
Antonie Schmederer, geb. Menzer, Hausfrau

Staatsangehörig-
keit : deutsch

September 1956 -
Juli 1959 : Volksschule Weilheim

September 1959 -
Juli 1960 : Volksschule Algasing

September 1960 -
Juli 1968 : Human. Gymnasium Schäftlarn

September 1968 -
Juni 1971 : Gymnasium Weilheim

Juni 1971 : Abitur

Oktober 1971 -
Juli 1973 : Praktikum der Pharmazie in der Stadtapotheke
Weilheim

Juli 1973 : Pharmazeutisches Vorexamen

WS 1973/74 -
SS 1977 : Studium Chemie und Physik an der Ludwig -
Maximilians - Universität München

WS 1977/78 -
SS 1983 : Studium der Medizin an der Ludwig -
Maximilians - Universität München

November 1983 : Approbation als Arzt

01. 01. 1984 -
31. 12. 1985 : Assistenzarzt in der Gynäkologisch - Geburts-
hilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses
Starnberg.
Chefarzt Prof. Dr. Dittmar

